

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461358

研究課題名(和文)食餌性肥満のリバウンド期における脂肪組織の挙動に対する薬物的介入の効果の検討

研究課題名(英文)Effects of Drug Intervention on theRebound of Diet-induced Obesity

研究代表者

河野 雅和 (kohno, masakazu)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20153489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肥満症のリバウンド期において生活習慣病治療薬が、脂肪組織機能に及ぼす影響と機序についての検証。EPAが ω 6系(アラキドン酸)に比べて脂肪細胞に対して良い効果(アディポネクチンの産生促進、IL-6の産生抑制)を示し、その機序は細胞膜上のGPR120を介する細胞内情報伝達系と核内受容体型転写因子のPPAR γ への直接の結合によることが認められ、GPR120の合成リガンドであるGSK13746が用量依存的にIL-6およびMCP-1の転写を抑制することが明らかになり、EPAによる脂肪細胞の活性化にはGPR120刺激の関与が示唆された。EPAはVEGF-A、GPR120、PPAR γ を介し効果を発揮する。

研究成果の概要(英文)：We newly found that EPA upregulated both mRNA expression and release of VEGF-A in mature 3T3-L1 adipocytes. Silencing mRNA of G-protein coupled receptor 120 (GPR120) and specific inhibition of PPAR γ by GW9662 respectively attenuated the EPA-induced augmentation of VEGF-A release by adipocytes. Furthermore, transfection of GPR120 gene alone and PPAR γ gene alone to HEK293 cells respectively increased the promoter activity of VEGF-A, which was further augmented when both genes were co-transfected. Promoter deletion analysis and chromatin immunoprecipitation assay revealed that co-transfection of GPR120 enhanced EPA-induced PPAR γ binding to PPAR-response element in VEGF-A promoter region.

研究分野：高血圧

キーワード：インターロイキン6 培養脂肪細胞 G蛋白共役受容体120 肥満 EPA VEGF Angiotensin

1. 研究開始当初の背景

循環器診療においては、心血管疾患の危険因子である脂質異常症・高血圧・糖尿病の管理が重要である。その根底には、内臓肥満として表出し、インスリン抵抗性(IR)、動脈硬化を促進する脂肪組織機能の低下があることから、肥満解消のための生活指導が各治療ガイドラインにおいて推奨されている。しかし、肥満の是正はしばしば困難で、一時的に減量してもリバウンドすることが多い。それは、成長の完了までに、個体毎に脂肪細胞の総数が決定され、減量しても脂肪細胞の数が減少しないためと考えられている。

これまでに、生活習慣指導と併用される各危険因子の治療薬について、多面的効果の一部として脂肪組織機能への影響が研究されている。

2. 研究の目的

- (1) 肥満に伴う脂肪組織機能異常は、肥満患者における心血管疾患の発症基盤である。したがって、そのリスク軽減のためには、併存する脂質異常症、高血圧、糖尿病などの危険因子に対する薬物療法に先んじて、抗肥満対策としての食餌療法の指導が推奨されている。しかし、これは、実際には継続できないことが多く、一度減量に成功しても、肥満が再燃(リバウンド)する症例が、多数経験される。しかしながら、かかるリバウンド期における脂肪組織の振る舞いや、それに対する併用薬剤の影響については明らかではない。そこで、本研究では、一時的に改善した肥満からのリバウンド期において、日常診療で汎用されている

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)、Angiotensin receptor blocker (ARB)、PPAR- 刺激薬(pioglitazone)が、脂肪組織機能、インスリン抵抗性および、心血管系合併症に及ぼす影響、およびそのメカニズムを *in vitro* および *in vivo* の前臨床実験により明らかにすることを目的とする。

- (2) 2 番目として、肥満のリバウンド期において、脂肪細胞および、皮下、内臓、動脈周囲に局在する脂肪組織がいかなる挙動を示すか、さらに、これに対して脂肪細胞の分化・成熟を促進するとされるスタチン、ARB、チアゾリジン誘導体が、いかなる影響を及ぼすかについて、明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 本研究は前駆脂肪細胞を用いた *in vitro* 実験と肥満モデル動物を用いた *in vivo* 実験よりなる。まず、3T3-L1 細胞の培地の調整により、進行性の肥大、退縮、肥大の反跳を再現し、この各ステージにおける ARB とスタチンの高用量と低用量、および pioglitazone とスタチンの高用量と低用量の組合わせの、脂肪細胞レベルの効果を、細胞周期調節因子、アディポカインの発現様式と糖取込みを中心に評価する。
- (2) 治療の脂肪細胞への直接効果が明らかになれば、動物モデルを用いて、脂肪組織リモデリングと全身のインスリン感受性に対する効果を中心に評価する。

4. 研究成果

- (1) 本研究では、肥満症において一旦減量に成功した後のリバウンド期において、間欠的低酸素曝露や、各種生活習慣病治療薬が、脂肪組織機能、インスリン抵抗性および、心血管系合併症に及ぼす影響、およびその機序を前臨床実験により明らかにすることを目的としている。25年度には、3系多価不飽和脂肪酸(エイコサペンタエン酸)が6系(アラキドン酸)に比べて、脂肪細胞に対してより好ましい効果(アディポネクチンの産生促進、インターロイキン6(IL-6)の産生抑制)を示すことを明らかにした。26年度には、脂肪細胞のVEGF-Aの発現を調べる他のプロジェクトとの共同で、その機序が細胞膜上のGPR120を介する細胞内情報伝達系と、核内受容体型転写因子であるPPAR- γ への直接の結合によって発揮することが示唆された(論文掲載済み)。このため、本プロジェクトにおいては、GPR120の合成リガンドであるGSK13746の効果調べたところ、成熟脂肪細胞において、用量依存的にIL-6およびMCP-1の転写および培養液中への放出を抑制することが明らかになり、EPAによる脂肪細胞の活性化にはGPR120刺激が関与することが示唆された。他にエゼチミブの脂肪細胞に対する効果についても検討中である。このように、26年度においては培養脂肪細胞系を用いて、生活習慣病治療薬であるエイコサペンタエン酸(EPA)のGPR120のアゴニズムのアディポカイン産生パターンに及ぼす影響、

細胞内コレステロール移送に影響するエゼチミブが脂肪細胞においても一定の薬理効果を発現するかを確認するプロトコールに着手した。

- (2) 27年度においてこのEPAが血管内皮由来増殖因子(VEGF)-A、GPR120及びILEのPPAR γ を介して、up-regulateすることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes. Hasan AU, Ohmori K, Konishi K, Igarashi J, Hashimoto T, Kamitori K, Yamaguchi F, Tsukamoto I, Uyama T, Ishihara Y, Noma T, Tokuda M, Kohno M. Mol Cell Endocrinol. 5;406:10-8,2015

Valsartan ameliorates the constitutive adipokine expression pattern in mature adipocytes: a role for inverse agonism of the angiotensin II type 1 receptor in obesity Hasan AU, Ohmori K, Hashimoto T, Kamitori K, Yamaguchi F, Ishihara Y, Ishihara N, Noma T, Tokuda M, Kohno M. Hypertens Res. 37(7):621-8, 2014

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河野 雅和 (kohno masakazu)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20153489

(2) 研究分担者

大森 浩二 (ohmori kohji)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：00263913

アリフ・ウル ハサン (Hasan, Ul arif)

香川大学・医学部・研究員

研究者番号：00570368

野間 貴久 (noma takahisa)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20363202

石原 靖大 (ishihara yasuihiro)

香川大学・医学部附属病院

研究者番号：80532689

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

名称：